

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik, Basel
Direktor : Prof. Dr. O. Gsell

Über perakute Meningokokkensepsis bei Geschwistern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

Vorgelegt von
FRANZ KERN
von Niederbüren (Kt. St. Gallen)

1955
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik, Basel
Direktor : Prof. Dr. O. Gsell

Über perakute Meningokokkensepsis bei Geschwistern

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

Vorgelegt von

FRANZ KERN

von Niederbüren (Kt. St. Gallen)

1955

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Prof. Dr. *O. Gsell*

Tag der Promotion: 16. Juni 1955





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Die perakute Meningokokkensepsis hat als besonderes Krankheitsbild in letzter Zeit wieder die Aufmerksamkeit auf sich gezogen, sowohl in pathogenetischer Beziehung in Anlehnung an die Forschungen von *Selye* als auch in therapeutischer Hinsicht, seitdem Cortison, Antibiotica und Infusionen zur Anwendung gelangen. Hier sei der Schilderung zweier Geschwistererkrankungen und der Aufzählung der seltenen Familienbeobachtungen im Schrifttum (2. Teil) eine Zusammenfassung der wichtigsten Befunde dieser foudroyanten Sepsisform (1. Teil) vorangestellt.

1. Die perakute Meningokokkensepsis

a) Geschichtliches

Die Erkennung der Besonderheit dieses Krankheitsbildes hat lange Zeit gedauert. Die interessante und oft nicht richtig zitierte Historie der Meningokokkensepsis und der Nebennierenblutungen sind kürzlich durch *von Rechenberg* eingehend dargelegt worden. Hier seien nur die wichtigsten Daten erwähnt:

1805 hat *Vieusseux* in Genf erstmals perakute tödlich verlaufende Erkrankungen in einer Meningitisepidemie erwähnt und 1811 *Woodward* in Connecticut epidemisches Auftreten solcher rapid letalen Fälle mit petechialen Hautblutungen mitgeteilt. *Voelker* fand 1894 bei ähnlichem Krankheitsbild Nebennierenblutungen. 1901 folgten klinische Mitteilungen von gleichartigen Erkrankungen von *Blaker* und *Bailey*. *Little* hat im Dezember 1901 histologisch Kokken in den Blutflecken der Haut aufgedeckt, ohne noch an eine einheitliche Ätiologie zu denken. 1906 wies dann *Andrewes* den Meningococcus in Blutkulturen als Erreger nach. 1911 bzw. 1918 folgten die Beschreibungen der Krankheit als klinische Einheit durch *Waterhouse* und durch *Friderichsen*, wobei besonders Gewicht auf die Verbindung von Haut- und Nebennierenblutungen gelegt wurde. Seither bezeichnete man das Bild als Waterhouse-Friderichsen-Syndrom. 1916 gelang es *Netter* und *Salanier* in den Hauteffloreszenzen Meningokokken im Ausstrich und kulturell nachzuweisen. Im deutschen Schrifttum hat *Bamatter* 1934 erstmals in zwei Fällen Meningokokken gefunden. 1940 konnte dann die erste Heilung von perakuter Meningokokkensepsis (*Carey*) mitgeteilt werden, der seither weitere folgten.

b) Symptomatologie

Die Symptomatologie des Krankheitsbildes ist eindrücklich, aber auf wenige Leitsymptome beschränkt. Sie läßt sich folgendermaßen charakterisieren: plötzlicher Beginn, hohe, oft hyperpyretische Temperaturen, Auftreten von rasch sich ausbreitender Purpura mit ausgesprochenem Kreis-

laufkollaps, Cyanose, Fehlen meningitischer Zeichen, eventuell Konvulsionen, Bewußtseinsverlust nur in einem Teil der Fälle, Eintritt des Todes in der Regel innert 24 Stunden nach Krankheitsbeginn.

Nur selten sind ganz kurze Prodromalerscheinungen zu beobachten: Erbrechen, Durchfall, Rhinitis (*Murray*), Infekte der oberen Luftwege (*Kinsman*), Kopfschmerzen (*Jonsson*), Arthralgien (*Desbiolles*). Manchmal beginnt die Krankheit mit einem Aufschrei des Patienten während der Nacht (*Glanzmann*). Nach *Glanzmann* kann ein unspezifisches Vorstadium mit Abgeschlagenheit, blassem Aussehen und leichten Temperatursteigerungen einen halben bis einen Tag dauern. Meist setzt aber die Krankheit plötzlich aus voller Gesundheit ein.

Hautblutungen treten in der Regel 8–10 Stunden nach Krankheitsbeginn auf. Sie bilden sich zuerst in Form kleiner Flecken besonders an Abdomen, Lenden- und Schenkelansatz. Die Flecken vergrößern sich rasch und können zu großen Suffusionen zusammenfließen und den ganzen Körper bedecken. Das Erscheinen von Hauteffloreszenzen ist aber bei allen Meningokokkeninfektionen sehr häufig. *Hoynes* und Mitarbeiter fanden unter 727 Fällen von Meningokokkeninfektionen in 62,8% Petechien. *Mair* stellte in 61%, *Smithburn* in 68%, *Strong* in 82% und *Solomon* in 100% der Fälle Hauteffloreszenzen, nämlich Maculae, Papeln, Petechien fest (zit. nach *Herrick*). Bei 31 von 38 durch *Bamatter* referierten Fällen von Meningokokkensepsis traten mäßige bis sehr ausgedehnte Hautblutungen auf. Die hämorrhagischen Hauterscheinungen sind also kein obligates, aber ein sehr häufiges Symptom der perakuten Meningokokkensepsis. Nach *Banks* tritt die Purpura erst innert 12–18 Stunden nach Krankheitsanfang auf. Nach *Ferguson* fehlten unter 16 tödlich verlaufenen Fällen von Meningokokkensepsis, die alle einen positiven Meningokokkennachweis ergaben, nur in 1 Falle Hautblutungen, während sie in allen andern Fällen in verschiedenen starken Graden vorhanden waren. *Massias* fand unter seinen 30 Fällen ebenfalls nur 1 ohne Hautblutungen. Das Ausbleiben der Petechien erschwert die Diagnosestellung, da sie mit den Nebennierenblutungen mit zur Definition des ursprünglichen Krankheitsbildes gehörten. Hautblutungen, die innerhalb einer Epidemie auftreten, sind aber fast immer auf Meningokokkeninfekte zurückzuführen.

Die Purpuraflecken sind auch in den Schleimhäuten zu finden.

Nach *Magnusson* kommen subconjunctivale Blutungen nur bei perakuter Meningokokkensepsis, nicht aber bei andern Meningokokkenkrankungen vor. *Grubbschmidt* berichtet von einem geheilten Fall eines 17jährigen Mädchens, bei dem es an drei Extremitäten zu Gangränbildung kam. *Glanzmann* vermutete, daß die hämorrhagische Diathese bei der perakuten Meningokokkensepsis auf einer Thrombopenie beruhe. *Netter* und *Salanier* zeigen aber schon durch den Nachweis von Meningokokken in Kultur und Ausstrich aus Hautskarifikationen, daß die Petechien echte bakterielle Metastasen sind. Sie nehmen an, daß die Hautblutungen auf einem toxischen oder kapillarthrombotischen Schaden beruhen. *Mair* konnte für Pneumokokken zeigen, daß die Fähigkeit, auf Pneumokokkeninfektion mit Purpura zu reagieren bei Mäusen gezüchtet werden kann. Dies läßt die Vermutung zu, daß auch bei Meningokokkeninfektionen ein Erbfaktor für das Entstehen der Hautblutungen mit-

verantwortlich sein könnte. *Hugentobler* und *Hoigné* stellten bei einem Fall von Meningitis siderans mit Purpura eine Verminderung der Gerinnungsfaktoren V und VII (*Quick* nur 35%) und eine Verminderung der Thrombocyten bis auf 22 000 am 3. Krankheitstage fest. Da trotz Ansteigen der Thrombocyten und Normalisierung der Gerinnungsfaktoren nochmals ein petechialer Schub auftrat, nehmen die beiden Autoren einen zusätzlichen vasculären Faktor als mitverantwortlich an.

Schockzeichen treten meist gleichzeitig mit den Hauterscheinungen (*Kinsman*) auf. Der Schock ist außerordentlich schwer, mit Blutdruckabfall bis ins Nicht-mehr-Meßbare, hohem, fliegendem Puls. Zum Bilde des Schocks gehört auch die eigenartige, livide Blässe mit stark verlangsamter Kapillarfüllungszeit und später intensiver Cyanose. Diese ließ wahrscheinlich manche Autoren von den Purpuraflecken als von intravitalen Totenflecken sprechen (*Henning*, *Magnusson*, *Kinsman*). Die Atmung ist stark beschleunigt, oberflächlich, oft mit Nasenflügelatmen. Der Atmungstyp, zusammen mit dem Fieber, hat oft zur Verknennung der Krankheit als Pneumonie geführt. Es wurde deshalb auch der Begriff der Pseudopneumonie geprägt (*Gordon*).

Ein weiteres hervorstechendes Merkmal ist das *Fehlen von meningitischen Zeichen*. Falls diese vorhanden sind, finden sie sich nur in diskreter Form und stehen nicht im Vordergrund des Krankheitsbildes. Schon *Waterhouse* erwähnt in seinem Fall ausdrücklich, daß keine Meningitis nachweisbar war. Bei den 30 Fällen von Meningokokkensepsis, die *Massias* und *Tran-Van-Bang* innerhalb einer Meningokokkenepidemie in Tonkin (1940) beobachteten, waren in 50% keine meningitischen Zeichen nachweisbar. In den übrigen 50% zeigten sich nur ganz geringe meningitische Symptome. Der Liquor war 22mal klar, in 2 Fällen erwies er sich als opaleszent und in 3 Fällen als eitrig. Das Fehlen der meningitischen Zeichen ist wahrscheinlich mit ein Grund dafür, daß die perakute Meningokokkensepsis erst spät, manchmal erst nach dem Tode als Meningokokkeninfektion erkannt wird.

Bei 27 Fällen von *Banks* fanden sich 6mal *Zeichen von Encephalitis*, nämlich Lethargie, Stupor, Coma bei normalem Blutdruck. Er trennt diese als encephalitische Formen von den adrenalen und den Mischformen der perakuten Meningokokkensepsis ab. In zahlreichen Fällen tritt die Störung des Bewußtseins erst kurz vor dem Tode ein, wohl meistens als Ausdruck einer Hirnhypoxie infolge mangelhafter Zirkulation.

c) Laboratoriumsbefunde

Bei den zum Teil kontradiktorischen Untersuchungsergebnissen ist es wahrscheinlich so, daß die *Blutchemieveränderungen* tatsächlich auf den *Funktionszustand der Nebennieren* zurückgeführt werden dürfen. Bei der foudroyant verlaufenden Krankheit ist nicht nur mit einem raschen Wechsel im äußeren klinischen Bilde zu rechnen, sondern auch mit einer *schnellen Änderung* des physikochemischen Zustandsbildes. Es ist nicht verwunderlich, wenn widersprechende Resultate erscheinen, da sie wesentlich davon abhängen, in welchem Zeitpunkt die Untersuchungsflüssigkeiten entnommen

werden. Bezogen auf die Selyesche Theorie würde die Hyperglykämie der anfänglichen Alarmreaktion, die Hypoglykämie der Erschöpfungsphase entsprechen. Daß erniedrigte Blutzuckerwerte auf eine Schädigung der Nebennieren hinweisen, zeigen die Feststellungen von Goldzieher und Mitarb., die bei kurz nach der Geburt verstorbenen Neugeborenen mit Nebennierenblutungen eine Hypoglykämie fanden.

Wegen des raschen Verlaufes der Krankheit sind Laboratoriumsbefunde nicht leicht zu erhalten. Magnusson beschreibt aus seiner Serie von 10 Fällen einen, der ein Serumnatrium von 127,2 mÄq (normal 142 mÄq) aufwies. 4 Wochen nach Erkrankung wurde der Patient auf salzlose Kost gesetzt. Trotz dieser Diät stieg das Serumnatrium auf 141 mÄq an, was als Erholung der Nebennierenrindenfunktion gedeutet wird. Im Falle von Sharkey, der eine schwangere Frau betraf, fand sich ein Serumnatrium von 292 mg% und ein Serumkalium von 21,3 mg%. Dieser Fall ist wahrscheinlich eher der Meningitis siderans zuzurechnen, da am 2. Erkrankungstag eine Meningitis mit Ophthalmoplegie auftrat. Die Elektrolytveränderungen treten langsamer als die Blutzuckerschwankungen auf. Nach Stewart und Rogoff können bei adrenaletomierten Hunden erst im Laufe einiger Tage Elektrolytveränderungen nachgewiesen werden. Diese Tiere sterben im Mittel am 7. Tage nach der Entfernung der Nebennieren im Schock, sofern sie nicht behandelt werden.

Bamatter fand bei einem seiner beiden Fälle einen Blutzucker von 12,8 mg%. Middleton und Duane wiesen in einem Falle 30 mg% Blutzucker, Baumann in einem Falle 31 mg% nach. Pasqualini und Bonetti beschrieben einen Fall von perakuter Meningokokkensepsis mit Hyperglykämie. Diese Hyperglykämie deuten die Autoren im Sinne der Selyeschen Alarmreaktion, bei der es zu einer Überfunktion der Nebennieren kommt.

Der Reststickstoff betrug bei den Fällen von Middleton, Duane und Baumann 37,8 mg%, respektive 35 mg%, respektive 131 mg%. Hoffmann stellte in seinen beiden Fällen eine Hypoglykämie, eine Hyponatriämie und eine Reststickstofferhöhung fest. In einem geheilten Falle von Grubschmidt betrugen Rest-N 41 mg%, Blutzucker 170 mg%. Kinsman wies in 3 von 7 Fällen eine Hypoglykämie nach, bei den übrigen 4 aber eine Hyperglykämie.

d) Blutbefunde

Die Veränderungen der geformten Elemente des Blutes umschreibt Glanzmann wie folgt: 1. Progressive, exzessive Thrombopenie. 2. Starke Alteration des weißen Blutbildes. 3. Normoblasten im Blutbild. 4. Erhaltensein der Eosinophilen. Die Thrombopenie wurde von Glanzmann als ein wesentlicher Faktor in der Genese der Haut- und Nebennierenblutungen betrachtet. Die Verminderung der Thrombocyten ist aber nach Bamatter und vielen andern Autoren nicht in allen Fällen nachweisbar. Sie kann deshalb auch nicht als ausschlaggebender Faktor in Betracht kommen. Die Leukocyten sind meist leicht erhöht. In einem Fall von Rabinowitz (zit. nach Glanzmann) wurden 74 000 Leukocyten gezählt. Bei einem Kranken von Grubschmidt betrug die Leukocytenzahl 24 000. Eine Verminderung der Neutrophilen mit Überwiegen der Lymphocyten ist häufiger als eine Linksverschiebung. Die Neutrophilen zeigen zahlreiche Degenerationserscheinungen, wie Vakuolisierung, Kernpyknose, vergrößerte Granulationen.

Dem Verhalten der Eosinophilen wird eine große Bedeutung zugemessen. Als Ausdruck der Nebenniereninsuffizienz sind die Eosinophilen, ähnlich wie beim negativen Ausfall des Thorn-Tests, trotz dem außerordentlich starken Stress nicht erniedrigt. In den Fällen von *Andrewes*, *Battley*, *Middleton* und *Duane* und *Bamatter* fanden sich 1,5%, 2%, 2%, 2%, Eosinophile. In *Glanzmans* Fall waren 1,5% Eosinophile festzustellen. *Faloon* und Mitarb. fanden in einem Falle 15 Eosinophile/mm³. Sie messen der direkten Eosinophilenzählung eine große Bedeutung für Diagnosestellung und Therapie der perakuten Meningokokkensepsis zu. Das Absinken der Eosinophilen unter der Behandlung mit Nebennierenextrakten wird von ihnen als Indiz für die richtige Dosierung des Extraktes angesehen. Bei den 4 von *Desbiolles* beschriebenen Erkrankungen Erwachsener fanden sich keine Eosinophile. Das Fehlen der Eosinophilen deutet darauf hin, daß die Nebennierenrinden ihre Funktion noch nicht eingestellt haben.

Im Knochenmark fand *Bamatter* eine Hyperplasie auf Kosten der Granulozyten mit leichter Vermehrung der Erythroblasten. Die Knochenmarksaustrieche wurden rasch nach dem Tode aus Rippenmark gewonnen.

Die Veränderungen der geformten Blutelemente weisen nichts Pathognomonisches für die perakute Meningokokkensepsis auf.

e) Verlaufsdauer

Die Verlaufsdauer ist immer sehr kurz. Nach Einsetzen der Krankheit stirbt der Patient innerhalb einiger Stunden oder doch 1–2 Tagen. Eher als Ausnahmen zu betrachten oder anders einzuordnen sind die Mitteilungen von *Magnus*, dessen Fall 2½ Tage überlebte, *Murrays* Fall, der 42 Stunden lebte, und die beiden Fälle von *Marangoni* und *d'Agati*, die 80 respektive 88 Stunden nach Krankheitsbeginn starben. Eine große Zahl der Fälle verläuft so rapid, daß eine Hospitalisation nicht mehr stattfindet. In einem Falle von *Hoffmann* fand der Vater den Knaben, nachdem er ihn kurz zuvor noch husten hörte, tot im Bett. *Martland* berichtete über 19 Fälle von Waterhouse-Friderichsen-Syndrom, die er als Gerichtsmediziner zu untersuchen hatte, weil die Raschheit des Todes und die Begleitumstände auf einen gewaltsamen Tod verdächtig waren.

f) Häufigkeit

Die perakute Meningokokkensepsis gehört zu den seltenen Krankheitsbildern, da ihr Anteil unter den Meningokokkeninfektionen nur 2–4% beträgt (*Nelson* und *Goldstein*). *Desbiolles* errechnete für schweizerische Verhältnisse einen Prozentsatz von 0,4–1,9%. Es werden beide Geschlechter ungefähr in gleichem Maße befallen. In der von *Massias* beschriebenen Epidemie von Tonkin machte man die Feststellung, daß in Epidemiezeiten von Meningokokkeninfektionen die malignen Fälle anfangs selten, dann aber immer häufiger werden, was der Autor damit zu begründen versucht, daß durch

Lebendpassagen die Virulenz gesteigert werde. Dagegen fand *Desbiolles*, daß das prozentuale Verhältnis von perakuter Meningokokkensepsis zu sämtlichen Meningokokkeninfektionen sowohl in Epidemiezeiten als auch in Nicht-epidemiezeiten das gleiche sei. Wie selten das Krankheitsbild ist, mag die Angabe von *Klemola* demonstrieren, der unter 70 000 Sektionen im Helsingfors Fever Hospital nur 3 Waterhouse-Friderichsen-Syndrome fand.

g) Erkrankungsalter

Es werden hauptsächlich Kinder davon betroffen. Nach *Nelson* und *Goldstein* sollen 90% aller Fälle bei Kindern unter 9 Jahren vorkommen. Nach *Massias*, der 200 Fälle aus der Literatur erwähnt, sollen aber doch 25% der Erkrankten Erwachsene sein.

Die Altersverteilung in den 30 eigenen Fällen von *Massias* ist folgende: 0–6 Monate: 1 Fall, 7 Monate bis 1 Jahr: 1 Fall, 16–30 Jahre: 28 Fälle. Bei den in der medizinischen Klinik des Kantonsspitals St. Gallen (*Gsell*) während der Jahre 1949–1952 beobachteten 6 Fällen von perakuter Meningokokkensepsis entfielen auf die Altersstufe 2–4 Jahre: 2 Fälle, 5–7 Jahre: 3 Fälle, und 1 Fall auf einen 25jährigen. Unter den 10 Erkrankten von *Arneil* waren 6 Kinder 1 Jahr und 4 Kinder mehr als 2 Jahre alt. Die 23 Fälle von *Banks* waren folgendermaßen auf die verschiedenen Altersstufen verteilt: 0–1 Jahr 3 Fälle, 1–6 Jahre 6 Fälle, 19–34 Jahre 4 Fälle. Der älteste beschriebene Fall war 59 Jahre alt (*Desbiolles*). *Waterhouse* zitierte aus der Literatur 14 Fälle, die Kinder von 2–15 Monaten betrafen.

Die Anfälligkeit der Kleinkinder ist demnach größer als die Erwachsener; die Krankheit bleibt aber nicht ausschließlich auf das Kindesalter beschränkt. Die besondere Häufung dieses Syndroms unter den Kindern wird mit den Strukturumwandlungen der Nebennieren im Kleinkindesalter in Zusammenhang gebracht.

Nach Untersuchungen von *Roter* zeigt die Keimlingsnebenniere eine Zweiteilung in eine schmale, kleinzellige, lipoidhaltige Außenzone und in eine breite, großzellige, lipoidfreie Innenzone. Bei der Geburt, d. h. beim Wegfall des gonadotropen Chorionhormons der Placenta, erfährt die Innenzone eine vollständige Involution. Es bildet sich daraus die Markkapsel. Aus den ungeformten Zellhaufen der Außenzone geht die Zona fasciculata hervor. Die Zona glomerulosa entsteht aus den abgetrennten Säulenspitzen der Zona fasciculata. Die Zona reticularis bleibt bis zur Pubertät unvollständig. Die großen Umbauvorgänge spielen sich also namentlich in den ersten beiden Lebensjahren ab, erfahren aber erst mit dem Ende der Pubertät ihren Abschluß. Daß in dieser Zeit das Organ sehr blutreich ist, daß in der Zeit der Involution des stützenden Parenchymgewebes die Nebenniere lädierbarer ist, kann als Erklärung dafür dienen, daß in dieser Zeitperiode schwerste Belastungen besonders ins Gewicht fallen und zu besonders ausgeprägten Organveränderungen führen können. Damit wäre der vorwiegende Befall von Kindern pathogenetisch verständlich. *Pulver* glaubt entsprechend, daß gerade bei Erwachsenen wegen der abgeschlossenen Umbauprozesse die Prognose dieser Fälle besser sei.

h) Ätiologie

Über die Ätiologie gehen heute die Meinungen kaum mehr auseinander. Es wird der Symptomenkomplex des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms

den *Meningokokkeninfektionen* zugerechnet. Wohl tauchen in der Literatur immer wieder Fälle auf, in denen keine Mikroorganismen nachgewiesen werden konnten. Der negative Befund ist aber wohl dadurch zu erklären, daß die Meningokokken nicht leicht züchtbar sind. Ob die heute frühzeitig einsetzende, antibiotische Therapie auch ins Gewicht fällt, kann hier nicht entschieden werden. Bei der kurzen Zeitspanne vom Krankheitsbeginn bis zum Tod ist die Möglichkeit zur Anlage einer Blutkultur zudem entsprechend kurz. Eine weitere Schwierigkeit in der Klärung der Ätiologie brachte der Nachweis von andern Bakterien als Meningokokken, so der Nachweis von Pneumokokken (*Sacks, Bickel*), von *Haemophilus influenzae* (*Lindsay*) und von *Neisseria flava* (*Lindsay*). Es ist auch bekannt, daß bei andern Infekten als bei Meningokokkeninfektionen Nebennierenblutungen auftreten können. So fand *Kellner* unter 111 sezierten Fällen von Ruhr 2mal einseitige und 1mal doppelseitige Nebennierenblutungen.

Es ist fraglich, ob der Fall von *Scheidegger* dem Krankheitsbild der perakuten Meningokokkensepsis zugerechnet werden darf: Der 6½jährige Knabe entwickelte zwei Tage nach einem Sturz auf den Kopf eine Meningitis und starb gleichentags unter schweren Krampfanfällen. Pathologisch-anatomisch wurde geringgradige Meningitis, aber doppelseitige Nebenniereninfarzierung durch Bakterienthromben in den beiden Venae suprarenales nachgewiesen. Bakteriologisch wurden Streptokokken gefunden.

Die verschiedenartigen Bakterienbefunde sind wohl eher als Verunreinigung oder terminales Überwuchern der Erreger, denn als Ursache des Syndroms anzusprechen. Heute ist die perakute Meningokokkensepsis ein scharf umrissenes Krankheitsbild, das, wie der Name sagt, nur durch Meningokokken hervorgerufen wird. Die Sicherstellung der bakteriologischen Ätiologie gelingt aber nicht in allen Fällen. *Sacks* berichtete 1937 über 64 Fälle, wobei nur in 60% Meningokokken nachgewiesen werden konnten. Die restlichen 40% zeigten teils Streptokokken, teils Pneumokokken. In vielen Fällen können überhaupt keine Bakterien gefunden werden. *Bamatter* konnte nur in 9 von 38 zitierten Fällen über einen positiven bakteriologischen Nachweis berichten.

Herrick unterscheidet bei den Meningokokken zwei Typen, von denen Typ 1 meist im Beginn von Epidemiezeiten, Typ 2 hauptsächlich während der Epidemien anzutreffen ist. Er teilt drei Stadien ab bei den Meningokokkeninfektionen: 1. Ansiedlung im Rhinopharynx (Stadium der Prodromi). 2. Einbruch in die Blutbahn (Stadium der mehr oder weniger klinisch ausgeprägten Sepsis). 3. Organlokalisationen in Haut, Augen, Gelenken, Herz, Meningen und Nebennieren.

i) Einteilung der Meningokokkeninfektionen

Wir unterteilen die fulminanten Meningokokkeninfektionen, wie dies von *Rechenberg* neulich dargelegt hat, in perakute Meningokokkensepsis (perakuter, foudroyanter Verlauf mit oder ohne Hautblutungen, mit schwerem Kollaps und Zeichen einer Nebennierenschädigung, ohne Meningitis) und in eine Meningitis peracuta sive siderans, die ebenfalls rasch und maligne

verläuft, aber dazu noch eine Meningitis purulenta aufweist. Die Bezeichnung Waterhouse-Friderichsen-Syndrom reservieren wir für den pathologisch-anatomischen Befund.

Banks hat die Meningokokkeninfektionen seinerzeit folgendermaßen eingeteilt:

1. Gewöhnliche Meningokokkenmeningitis, wobei in 25–50% der Fälle ein papulopetechiales Exanthem auftritt.

2. Chronische Meningokokkensepsis: Recidivierendes Fieber, manchmal über Monate sich hinziehend, Schübe von petechialen Hautblutungen. Blutkultur auf Meningokokken positiv.

3. Akute, diffuse Encephalitis: Rasch einsetzendes Coma, das sehr häufig zum Tode führt. Histologie: eitrige Meningitis, zahlreiche Thrombosen und Hämorrhagien im Gehirn.

4. Fulminante Meningokokkensepsis (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom). Es werden dabei drei Unterformen unterschieden: a) encephalitische Form, b) adrenale Form, c) Mischformen.

5. Akute Herdencephalitis.

6. Milde, abortive Formen: Durch Arachnoiditis entsteht Hydrocephalus.

7. Chronische meningitische Form.

8. In diese Gruppe ordnet *Banks* 30 Fälle von Conjunctivitis, 1 Fall von Meningokokkenhepatitis und zahlreiche Meningokokkenpneumonien ein.

Dieser Einteilung *Banks* liegt die Beobachtung von 706 Fällen von Meningokokkeninfektionen von 1939–1942 zugrunde. Sie zeigt, wie mannigfaltige Erscheinungsformen ein und derselbe Erreger hervorrufen kann je nach individueller Disposition und Abwehrlage des Befallenen.

k) Pathologisch-anatomische Veränderungen

Wohl die hervorstechendsten organischen Veränderungen bei der perakuten Meningokokkensepsis sind die Haut- und Nebennierenblutungen.

Die *Nebennierenhämorrhagien* waren seit den ersten Beschreibungen des Syndroms geradezu ein Kardinalsymptom, das allerdings erst auf dem Sektionstisch gefunden werden konnte. Heute wird aber vermehrt nach klinischen Zeichen der Nebenniereninsuffizienz als Ausdruck der anatomischen Läsion des adrenalen Organs gesucht. *Voelcker*, *Garrod*, *Drysdale*, *Batten* und *Andrewes* beschrieben in ihren Fällen immer ausgedehnte Nebennierenblutungen bis zur Umwandlung der Organe in ausgesprochene Blutsäcke. *Aergarter* fand unter 55 aus der Literatur gesammelten Fällen 52mal beidseitige und nur in 3 Fällen einseitige Nebennierenblutungen. *Williams* stellte bei 16 klinisch einwandfrei als perakute Meningokokkensepsis ausgewiesenen Fällen nur 9 mit Blutungen in die Nebennieren fest, während die übrigen keine Hämorrhagien aufwiesen. *Turner* fand in einem seiner 3 Fälle ebenfalls keine Blutungen, dafür aber eine Nekrose der äußeren Rindenzellen. Die Nebennierenblutungen sind also kein absolut notwendiges Kriterium der fulminanten Meningokokkensepsis. *Rich* untersuchte Fälle von akuten Infektionskrankheiten, die mit einem schweren Kreislaufkollaps

einhergingen. Dabei waren *immer bestimmte Veränderungen an den Nebennieren* festzustellen, auch wenn Blutungen fehlten. Durch Nekrosen von Rindenzellen, vorwiegend in der Zona fasciculata, und durch Plasmaauschwitzungen durch die defekten Gefäßendothelien kommt es zu ringförmigen Gruppierungen von Rindenzellen, die *Rich* als *tubuläre Degeneration* bezeichnet und als typische Nebennierenläsion bei verschiedenen Infektionskrankheiten ansieht.

Rich stellte hingegen keine tubuläre Degeneration bei 9 Patienten, die an traumatischem Schock gestorben waren und bei denen der Schock bis zu 48 Stunden gedauert hatte, fest. Dabei nimmt er wohl zu Recht an, daß diese Degenerationen bei den schweren Infektionen nicht durch den Schock, sondern durch die infektiöse Noxe verursacht sind. Der Auffassung von *Rich* schließt sich *Ferguson* an, der über 16 pathologisch-anatomisch untersuchte Fälle von Waterhouse-Friderichsen-Syndrom berichtete. Er fand 9mal leichtere oder schwerere Blutungen in die Nebennieren. In 10 Fällen bestand eine tubuläre Degeneration, in 1 Falle fehlten sowohl Blutungen als auch die tubuläre Degeneration. Dieser letzte Fall hatte eine Überlebenszeit von 60 Stunden. 4mal waren Blutungen mit der Degeneration vergesellschaftet. Auch *Kinsman* und Mitarb. beschrieben die tubuläre Degeneration und nahmen an, daß es sich dabei um eine Vorstufe der Nebennierenblutungen handle.

Sadownikow hat sich seinerseits eingehend mit den Nebennierenveränderungen bei akuten, toxischen Infektionen befaßt. Er unterschied drei Stadien: 1. Das Sekretionsstadium: Schwinden der doppelbrechenden Substanzen in der Rinde, Auftreten von vakuolisierten Zellen im Mark und starke Füllung der Lymphgefäße. 2. Das Erschöpfungsstadium: Markzellen vakuolisieren noch mehr und gehen schließlich in großer Zahl zugrunde. 3. Stadium: Mark hämorrhagisch infarziert, Rinde hämorrhagisch. Nebennierenfunktion minimal. Wenn es zur Erholung kommt, schließt sich an diese drei Stadien als viertes das Reparationsstadium an mit Demarkationstendenz der Nekrosen. Diese Untersuchungen wurden nicht bei Meningokokkeninfektionen, sondern bei Diphtherie, Botulinus- und Tetanusinfektionen angestellt, sind aber *ceteris paribus* auch auf die schweren, septischen Formen der Meningokokkeninfektionen übertragbar.

Die Nebennierenblutungen sind nicht nur auf Meningokokken- und andere Infektionen beschränkt. Sie finden sich nach einer Zusammenstellung von *Thorstad* auch nach Geburtstrauma (*Magnus, Simpson, Levinson*), nach Nebennieren-Venenthrombosen (*Keele*), nach Verbrennungen, bei hämorrhagischer Diathese, bei Syphilis und Leukämie und bei Kompression der Vena cava caudalis.

Als zweite wichtige Manifestation bei der perakuten Meningokokkensepsis sind die *Hautblutungen* zu besprechen. Histologisch zeigen die Petechien folgendes Bild: diffuse Dilatation der Blutgefäße in den lädierten Bezirken, Endothelschädigungen, Nekrosen der Gefäßwand, polynucleäre Leukocytenansammlung um den Gefäßschaden, Thrombocytenthromben, besonders in den tiefen Gefäßen, ischämische Nekrosen der Schweißdrüsen. *Benda* führte 1916 histologische Untersuchungen der Haut durch, um eventuelle Charakteristika zu finden, die eine Differentialdiagnose zum Flecktyphus zuließen. Es waren aber keine histologischen Unterschiede feststellbar. Dagegen fand er bereits auch Meningokokken mikroskopisch in den Hautveränderungen, ein Befund, der im gleichen Jahr auch von *Netter* und *Salanier* erhoben wurde.

Das *Fehlen* von auch nur mikroskopisch feststellbaren *Veränderungen der Meningen* ist die Regel. Es wurden jedoch auch Fälle veröffentlicht, in denen die Leptomeningitis histologisch erfaßbar war, bei *Ferguson* sogar in 10 von 16 Fällen. Es ist hier der Begriff der Meningitis ziemlich weit gefaßt worden, und es bleibe dahingestellt, ob eine Blutanschoppung in den Hirnhäuten bereits als Meningitis bezeichnet werden kann.

Zwei interessante Beobachtungen wurden von *Noetzel* gemacht, der in seinen beiden Fällen subpiale Blutungen, Gliaknötchen und Zellinfiltrate im Gehirn, besonders ausgeprägt in Kleinhirn und Medulla oblongata fand, die als metastatische Herdenzephalitis gedeutet wurde. Eine Enzephalitis wurde von diesem Autor als Ursache des manchmal bei der fulminanten Meningokokkensepsis auftretenden Coma angesehen.

Jedoch wurden bei *Grace* bereits 3 Fälle beschrieben, welche alle im Coma starben, aber keinerlei Enzephalitis bei der Sektion zeigten. *Banks* unterscheidet, wie erwähnt, bei der perakuten Meningokokkensepsis eine encephalitische und eine adrenale Form. Er hat unter die encephalitische Form 6 Fälle eingereiht, die im Coma starben. Die Diagnose der Enzephalitis wird hier aber nicht pathologisch-anatomisch, sondern klinisch an Hand von Lethargie, Stupor und Coma gestellt.

Sporadisch finden sich in der Literatur Hinweise auf die Vergesellschaftung der perakuten Meningokokkensepsis mit einem *Status thymolymphaticus* (*Sacks, Bernhard, Holmes, Bamatter, MacLean* und *Caffey, Glanzmann*).

Nach *Biedl* ist der Status thymolymphaticus fast regelmäßig mit einer Unterentwicklung des chromaffinen Gewebes verbunden. *Wiesel* und *Hedinger* weisen darauf hin, daß die Unterentwicklung des chromaffinen Gewebes die häufigste Ursache des Thymustodes sei. Von allen diesen Autoren wird nicht klar dazu Stellung genommen, inwieweit diese viel beschuldigte Konstitution am Verlauf der perakuten Meningokokkensepsis ursächlich beteiligt ist. Es wird anerkannt, daß der Status thymolymphaticus als konstitutionelle Minderwertigkeit für den rapiden Verlauf der Meningokokkensepsis mitverantwortlich sei. Der Status thymolymphaticus wurde erstmals zu Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben und fand dann eine Zeitlang allgemeine Anerkennung in den Lehrbüchern. Eine 1931 vom englischen Medical Research Council angestellte Untersuchung von 690 Sektionen kam zu folgendem Schluß: «Es gibt keinen Beweis, daß der sogenannte Status thymolymphaticus als ein pathologisches Syndrom existiere». *Ucko* hat neuestens die Ansicht vertreten, daß dieses Syndrom eine Hypophysen-Nebennieren-Insuffizienz widerspiegle, daß es also nicht an sich, sondern nur als Ausdruck einer Mangelfunktion eines höheren endokrinen Systems Bedeutung habe. In diesem Lichte betrachtet würde dem Status thymolymphaticus bei perakuter Meningokokkensepsis insofern eine Bedeutung zukommen, als er ein Zeichen für eine vorbestehende hypophysär-adrenale Schwäche wäre. Das Hypophysen-Nebennieren-System wäre in diesem Falle einer Aggression durch die Meningokokkeninfektion nicht mehr gewachsen und würde unter diesem Stress vollständig zusammenbrechen. Es ist nicht anzunehmen, daß die Veränderungen am thymolymphatischen Apparat erst während der kurzen Krankheit auftreten, da ja bei schwersten Infektionen vom septischen Typ der Organismus an einer allgemeinen Reaktionslosigkeit leidet. Nach *Selye* bildet sich der thymolymphatische Apparat sonst unter länger dauernden Stress-Situationen zurück, es kommt dann zu einer Involution und nicht zu einer Hyperplasie. Bei adrenaletomierten Tieren fehlt diese Involution nach Stress.

Zuweilen wurden auch Perikarditiden, Pleuraempyem (*Hugentobler* und *Hoigné*) und Osteomyelitis neben den typischen Veränderungen des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms gefunden (*Gsell*). Diese sind als Organmetastasen einer Sepsis aufzufassen.

Als Rarität und wohl nur als zufällige Koinzidenz ist die Beobachtung von *Bamatter* zu bewerten, der in einem Falle eine mongoloide Idiotie fand, ebenso ein Fall von *Landis*, bei dem ein Hauptzellenadenom des Hypophysenvorderlappens neben dem Waterhouse-Friderichsen-Syndrom bestand. Es sind dies so seltene Befunde, daß sie nicht als ursächliche Faktoren in der Pathogenese ins Gewicht fallen. Sie passen aber in die Konzeption *Bamatters* hinein, daß Meningokokkeninfekte bei konstitutionell minderwertigen Organismen eher zur schweren Verlaufsform der perakuten Meningokokkensepsis führen.

1) Pathogenese

Heute dreht sich die Diskussion noch hauptsächlich darum, ob die Allgemeininfektion oder die Nebenniereninsuffizienz zum Tode führe. Wohl die meisten Anhänger hat die Auffassung, daß die *septische Infektion primär am fatalen Verlauf schuld* sei (*Bickel*, *Aegerter*, *Glanzmann*, *Bamatter*, *Bush* u. a.).

Diese Auffassung spiegeln auch die modernen Therapiekonzeptionen wider, die seit 1940 in einer mäßigen Zahl von Fällen zur Heilung geführt haben. Nach *Fanconi* sind aber die geheilten nicht reine Fälle von perakuter Meningokokkensepsis, da diese immer zum Tode führe. Die gewaltige Infektion bedingt eine Überschwemmung des Organismus mit Bakterientoxinen. Diese Toxine führen über eine Schädigung der Kapillaren zu einer Permeabilitätsstörung, die bis zur Diapedesisblutung gehen kann; diese manifestiert sich in Haut- und Nebennierenblutungen. Der selektive Befall dieser beiden Organsysteme wurde von *McLagan* und *Cooke* durch einen Tropismus der Meningokokken zum Ektoderm erklärt. Die Nebennieren gehören aber zum Mesoderm, und zudem finden sich zuweilen Blutungen in die serösen Häute und in den Magen-darmtrakt.

Die Hautblutungen können durch den pathologisch-anatomischen Befund erklärt werden. Die Schädigung der Hautkapillaren besteht in Endothelnekrosen, Kapillarthrombosen. Die Bakterien sind das schädigende Agens und können im Ausstrich von Gewebssaft gefunden werden.

Weniger klar ist das *Entstehen von Nebennierenblutungen*. Es können in den Nebennieren keine Kapillarthromben und auch keine Bakterien nachgewiesen werden. Es sind verschiedene Teilfaktoren dafür verantwortlich. Einerseits wird das besonders im jugendlichen Alter durch Umbauprozesse sehr lädierbare Organ durch die Kapillartoxikose geschädigt. Andererseits wird die Nebenniere durch den außerordentlichen Stress der schweren Allgemeininfektion zu so großen Leistungen gezwungen, daß sie schnell zu einer Erschöpfung des Organes führen. Durch eine endogene Überdosierung von ACTH kommt es zu einer Überforcierung des adrenalen Organs (*von Rechenberg*).

Diese Ansicht unterstützen die Tierexperimente von *Tonutti*. Ratten reagieren auf Verbrühung mit heißem Wasser und auf Diphtherietoxininjektion mit Hyperämie und Blutung in die Nebenniere. Daß die Nebennierenveränderungen durch eine endogene ACTH-Überdosierung zu erklären sind, bewies *Tonutti* dadurch, daß er die beiden Stressoren auf hypophysektomierte Tiere einwirken ließ. Bei den Tieren ohne Gehirnanhang fehlte jede Reaktion an den Nebennieren. Aber nicht jeder überdimensionierte Stress führte zu Nebennierenblutungen, was durch das Fehlen von Hämorrhagien auch bei schwerstem traumatischem Schock belegt wird. Der Stress muß eine bestimmte Form haben, oder das betroffene Substrat muß in einer bestimmten Verfassung sein.

Über die *Rolle der Nebennierenläsion* im pathogenetischen Geschehen der perakuten Meningokokkensepsis ist man bis heute noch nicht ganz einig. Die tierexperimentellen Ergebnisse von *Rogoff* und *Stewart* werden immer wieder gegen die Auffassung ins Feld geführt, daß die Schädigung der Nebennieren am rapiden und fatalen Verlauf der perakuten Meningokokkensepsis schuld sei. Bei der perakuten Meningokokkensepsis besteht aber neben dem Ausfall der Nebennieren eine schwere infektiöse Schädigung des Organismus. Durch die Sepsis sind die Zeichen der Nebenniereninsuffizienz verwischt. Rest-N-Anstieg, Blutzuckerabfall und Vorhandenbleiben der Eosinophilen werden allgemein als Zeichen der Nebenniereninsuffizienz gewertet. Die Elektrolytstörungen der chronischen Nebenniereninsuffizienz fehlen bei der perakuten Insuffizienz, weil die Zeit zu kurz ist zur Ausbildung der Elektrolytverschiebungen. Nach *von Rechenberg* werden bei der perakuten Meningokokkensepsis die Stadien der Adaptationskrankheit außerordentlich rasch durchlaufen: Durch die Infektion kommt es zur endogenen ACTH-Überdosierung (Alarmreaktion), die nach sehr kurzer Abwehrphase gleich zur Erschöpfung der Nebennieren führt. Die Erschöpfung der Nebennieren ist so massiv, daß es zu Zellnekrosen und infolge des wegfallenden Stützeffektes der Rindenzellen zur Berstung der Kapillaren mit Blutungen ins Organ kommt.

Die *Entstehung des Schockes* wird zum Teil auf die schwere Allgemeininfektion, zum Teil auf die Nebennierenschädigung zurückgeführt.

Es wäre denkbar, daß durch den schweren Kapillarschaden ein starker Verlust von Plasma in die Gewebe auftreten würde und der Schock dadurch zu erklären wäre. Diese Auffassung ermunterte, den schweren Schock durch Blut- und Plasmatransfusionen zu beheben. Diese Versuche waren aber erfolglos. *Bickel*, *Hugentobler* und *Hoigné* beobachteten in ihren Fällen, daß bereits im Stadium der Besserung nochmals ein petechialer Schub auftrat, ohne daß dann wieder ein Kreislaufkollaps einsetzte. *Ebert* und *Stead* haben den infektiösen Schock bei lobären Pneumonien und bei Streptokokkensepsis studiert. Sie kamen dabei zu folgenden Schlüssen: 1. Hämokrit, Serumeiweiß und Plasmavolumen zeigen keine Veränderungen im Sinne einer wesentlichen Hämokonzentration. 2. Der Venendruck vor Transfusion ist nicht erhöht. 3. Die Erhöhung des Fußendes bringt keine Besserung der Zirkulation. 4. Transfusion von Blut und Plasma bessern die Kreislaufverhältnisse nicht. 5. Bei Infektionskrankheiten ist der gesamte kardiovaskuläre Apparat geschädigt. 6. Eine Verbesserung der Zirkulation ist nur dann zu erwarten, wenn die Infektion behoben werden kann.

m) Heutige Therapieauffassung

Während man zu Anfang dieses Jahrhunderts die Ätiologie der perakuten Meningokokkensepsis zu klären versuchte, richtete man im letzten Jahrzehnt ein vermehrtes Augenmerk auf die Behandlung dieser bisher als absolut tödlich geltenden Krankheit.

Seit *Carey* 1940 den ersten Fall mit dem Vollbild der perakuten Meningokokkensepsis heilen konnte, war der Bann der Unheilbarkeit dieser Krankheit gebrochen. Im gleichen Jahre wurde von *Bickel* ebenfalls ein geheilter Fall beschrieben, bei dem aber nicht Meningokokken, sondern Pneumokokken nachgewiesen wurden. *Bush* veröffentlichte 1944 einen weiteren geheilten Fall. Er stellte dabei folgende Therapieprinzipien auf: 1. Infektionsbekämpfung mit Sulfonamiden. 2. Bekämpfung der hämorrhagischen Diathese durch wiederholte kleine Bluttransfusionen. 3. Bekämpfung der Toxämie durch Meningokokkenantitoxin. 4. Behandlung des Kreislaufkollapses durch Dauerinfusion. 5. Überwinden der Nebenniereninsuffizienz durch Nebennierenextrakte. 6. Bekämpfung der Hypoxämie durch Sauerstoffzelt.

Seit der Anwendung von Cortison wurden häufiger Heilungen beobachtet. Solche geheilte Fälle teilten *Newman*, *Nelson* und *Goldstein*, von *Rechenberg*, *Gsell*, *Hodes* und Mitarb., *Hugentobler* und *Hoigné* mit. Nach von *Rechenberg* sind bis 1952 gegen 30 geheilte Fälle publiziert worden.

Die Behandlung richtet sich in erster Linie gegen die schwere Allgemeininfektion. Die Hauptwaffen der Infektionsbekämpfung sind das Penicillin, das zuerst in wäßriger Form intravenös verabreicht wird, Sulfathiazole und Sulfapyrimidine (0,1–0,2 g/kg Körpergewicht). Bei Entwicklung von Resistenz gegen Penicillin und Sulfonamide wird Chloromycetin empfohlen (*Hugentobler* und *Hoigné*). Ebenso großes Gewicht wird auf die Nebennierensubstitutionstherapie gelegt. Tatsächlich sind Heilungen erst in größerer Zahl beschrieben worden, seit der Ausfall der Nebennieren systematisch bekämpft wird. *Pulver* betrachtet dies als einen wichtigen Hinweis darauf, daß die Nebennieren im pathogenetischen Geschehen eine wesentliche Rolle spielen. Als Mittel zur Nebennierensubstitution werden angegeben: Adrenalin, Percorten, Cortison, Nebennierenextrakte. Letztere müssen in sehr hohen Dosen verabfolgt werden (bis zu 200 cm³ in 24 Stunden). *Pulver* glaubt, daß die Extrakte meistens unterdosiert werden und deshalb nicht zum gewünschten Erfolg führen. *Newman* verabreichte Cortison in folgenden Dosen: sofort 75 mg, 75 mg 6 Stunden später, dann während 3 Tagen 4mal 25 mg, für je 2 weitere Tage 2mal 25 mg und 1mal 25 mg. *Bickel* empfiehlt Hydrocortison in einer Infusion zu verabreichen (100 mg auf 1½–1 l physiologischer Kochsalzlösung).

Als unterstützende Maßnahmen kommen Infusionen von Kochsalz, Zufuhr von Sauerstoff durch Nasenkatheter oder Sauerstoffzelt in Frage. Blut- und Plasmatransfusionen werden durch *Kinsman*, *d'Alonzo* und *Russi* befürwortet, durch *Ebert* und *Stead* abgelehnt. Die Verwendung von Analeptica mag unterstützend wirken, ist aber sicher nicht von ausschlaggebender Bedeutung. Die Hilfsmaßnahmen müssen entsprechend ihrer sekundären

Bedeutung erst nach Einsetzen der Infektionsbekämpfung und der Nebennieren substitution durchgeführt werden. Die Behandlung nach diesen Grundsätzen muß rechtzeitig, d. h. sofort, einsetzen, um erfolgreich zu sein.

2. Perakute Meningokokkensepsis bei Geschwistern

Im Folgenden wird über zwei Fälle von perakuter Meningokokkensepsis berichtet, die in verschiedener Beziehung Besonderheiten aufweisen. Beide Fälle stammen aus der gleichen Familie und traten innerhalb 24 Stunden auf.

Fall 1. A. Lotti, 5jährig (J. Nr. 846/49). Patientin ist früher nie krank gewesen. Hat am Morgen des 27. Juli noch munter mit ihrem Schwesterchen gespielt. Am Nachmittag traten Müdigkeit, Müdigkeit und Erbrechen auf. Sei herumgelegen, habe unter sich gelassen. Um 19 h. hatten die Eltern den Eindruck, daß das Kind nicht mehr richtig beim Bewußtsein sein könnte. 41° Fieber gemessen. Der herbeigerufene Arzt kam um 21 h. und wies das Kind sofort ins Spital ein, nachdem er ihm zuvor noch 100 000 E Penicillin verabfolgt hatte. Spitaleintritt 22 h.

Eintrittsstatus: 17 kg schweres, grazil gebautes Mädchen, das bewußtlos ist, auf Ansprechen die Augen öffnet, Aufforderungen aber nicht befolgt. Haut blaß-livid. Nase und Mund mit Spuren von eingetrocknetem Erbrochenem. Pupillen mittelweit, rund, reagieren auf Licht. Tonsillen vergrößert, reizlos. Rachen reizlos. Keine Drüsen palpabel. Thorax und Abdomen o. B. Alle Reflexe negativ. Kein Fluchtreflex beim Stechen mit Nadel. Puls sehr frequent, weich 160/Min. Blutdruck 70/35 mm Hg. Brudzinski neg. Lasègue über 90° beidseits neg. Temperatur 41°. Der aufnehmende Arzt denkt zuerst an eine Intoxikation.

Verlauf: Die ausgeführte Lumbalpunktion zu Anfang des Klinikaufenthaltes ergibt einen Druck von 115 mm. Liquor klar. 6/3 Zellen. Nonne, Pandy negativ. Gesamteiweiß 16 mg% (Kafka). Liquorzucker 93 mg%. Blutsenkung 2/5 mm.

23 20 h.: Auftreten von krampfartigen Zuckungen gleichzeitig in beiden Händen, Armen und Beinen. Arme in Streckstellung. Finger gespreizt. Rechtes Bein in Beugestellung, linkes Bein fast ganz gestreckt. Krämpfe dauern ca. 4 Min. Anschließend kurzdauernde Pupillenstarre. Auf Gaben von Luminal, Kampfer, Sympatol und 40%ige Glukose i. v. trat keine Besserung ein. 00 20 h.: Krämpfe treten wieder in der gleichen Form wie das erste Mal auf. 05 30 h.: Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Puls und Atmung stark beschleunigt. Erbricht zweimal braunschwarze Massen. Haut bläulich-livid. Keine Purpura beobachtet. Auf 5 mg Percorten keine Besserung. 07 05 h.: Exitus letalis.

Sektionsprotokoll (Sekt. Nr. 444/49): 5jähriges Mädchen, 17 kg schwer, 110 cm lang. Haut blaß-livid. Über beiden Schultern, beiden Oberschenkeln und linkem Unterschenkel ganz vereinzelte, diskrete, punktförmige Blutungen. Gehirn: sehr groß, schwer, schlaff. Arachnoidalgefäße stark mit Blut gefüllt. Petechiale Blutungen im Gehirn, auf Schnitt nicht abwischbar. Pia mater zart. Thymus 40 g schwer, mit lappigem Bau. Magendarmtrakt: Eine fünffrankenstückgroße, submucöse Blutung im Magen. Peyersche Plaques geschwollen. Herz, Nieren, Leber äußerlich ohne Besonderheiten. Feine Blutungsherde subpleural, mediastinal und retroperitonäal. Nur in der linken Nebenniere finden sich zwei je linsengroße Blutungen unter der Kapsel. Auf Schnitt sind beide Nebennieren deutlich dreischichtig mit einzelnen, stecknadelspitzgroßen, nicht-abwischbaren Blutpunkten durchsetzt.

Mikroskopie: Herz: mittelbreite Fasern, deutlich quer- und längsgestreift, mit diffuser, mäßig feintropfiger Verfettung. Zwischengewebe mittelbreit, infiltratfrei. Nieren: Glomerula in mittlerer Zahl mit zarten Kapselschlingen. Alle Tubulusepi-

thelien weisen basal eine starke Fetteinlagerung auf. Zwischengewebe ohne Infiltrate. Gehirn und Rückenmark: Nervengewebe unverändert. Keine Blutungen, keine Infiltrate in Leptomeninx. Weiche Hirnhaut mit stark blutgefüllten Kapillaren. *Nebennieren*: Rinde deutlich dreischichtig mit breiter Zona fasciculata. Kapillaren stark blutgefüllt. Stellenweise geringe Herde von ausgetretenen Erythrocyten. Mark unverändert. In der Kapsel der linken Nebenniere ein unschriebener Blutungsherd.

Epikrise: Ein 5jähriges Mädchen erkrankt plötzlich schwer aus voller Gesundheit. Einweisung in die Klinik ca. 7 Stunden nach Krankheitsbeginn in soporösem bis bewußtlosem Zustand. Schon bei der Einweisung besteht ein Schock mit niedrigem Blutdruck und frequentem Puls. Keine meningitischen Zeichen. Liquor klar. Unter Auftreten von generalisierten Krämpfen und ständiger Verschlechterung des Allgemeinzustandes tritt der Tod 17 Stunden nach Krankheitsbeginn ein, ohne daß sich eine Purpura ausgebildet hat. Die Sektion ergibt ein Waterhouse-Friderichsen-Syndrom mit nur zwei Blutungsherden in der linken Nebennierenrinde. Daneben bestehen eine Thymushyperplasie, zahlreiche feinere Blutungsherde in den serösen Häuten, ebenso petechiale Blutungsherde im Gehirn.

Fall 2 (J. Nr. 848/49). Es handelt sich um die 6jährige Schwester Gertrud des ersten Falles. Das Kind war früher nie krank. Am 27. Juli noch munter, am Morgen noch mit Lotti im Dorf spaziert, wo sie zusammen aus einem veralgten Brunnen Wasser getrunken hätten. In einem Walde hätten sie auch große, rote Beeren gegessen. Während Lotti am Nachmittag bereits unpäblich war, sei Gertrud noch bis abends 21 h munter gewesen, außer daß sie nicht zu Nacht essen wollte. Während der Nacht unauffällig. Am 28. Juli 05 h. über Bauchweh geklagt, schlief aber wieder ein bis 06 30 h. Zog sich noch selbst an, habe aber schlecht ausgesehen, mußte sich erbrechen. Temperatur 39°. Der zugezogene Arzt weist auch dieses Kind sofort ins Spital ein. Spitaleintritt 08 30 h.

Eintrittsstatus: Normal entwickeltes, 6jähriges Mädchen in reduziertem Allgemeinzustand. War nicht benommen. Haut auffallend blaß, im Gesicht grau, vereinzelte bis rapenstückgroße erythematöse Flecken und eine Papel. Pupillen beidseits mittelweit mit prompter Reaktion auf Licht. Ohren und Nase o. B. Zunge blaß, belegt. Rachen reizlos, blaß. Tonsillen nicht vergrößert. Keine Drüsen palpabel. Thorax o. B. Diffuse, leichte Druckempfindlichkeit des Abdomens. Normale spinale Reflexe. Leicht angedeutete Nackensteifigkeit. Puls 150. Blutdruck 125/90 mm Hg. Temperatur 39,5°. Blutsenkung 4/8 mm. Hb. 78%. Leukocyten 10 800. 27% Stabkernige, 67% Segmentkernige, 6% Lymphocyten. Eosinophile fehlen. Mittelgrobe Granula der Neutrophilen. Urin: geringe Spur Eiweiß, leichte Spur Aceton, spärlich Leukocyten, einzeln Erythrocyten. Rest-N 24 mg%. Xanthoprotein 22 E, Chloride 614 mg%.

Verlauf: Zuerst erhält das Kind eine NaCl-Infusion von 250 cm³. Trinkt selbst noch viel Tee wegen starken Dursts. 11 00 h.: rapide Verschlechterung des Zustandes. Ist nun vollständig benommen, hat tonisch-klonische Zuckungen am ganzen Körper. Calcium i.v. ohne Effekt. Zustand verschlechtert sich weiterhin. 18 00 h.: Verfallenes Aussehen. Krämpfe geringer. Aufschießen von purpuraartigen Hautblutungen (zuerst im Gesicht beobachtet). Blutdruck auf 90/70 abgesunken. 20 15 h.: Exitus letalis.

Sektionsprotokoll (Sekt. Nr. 445/49): 6jähriges Mädchen, 20 kg schwer, 112 cm lang. Haut blaß-cyanotisch. Fleckige Hautblutungen besonders im Gesicht und auf den Streckseiten der Gliedmaßen. Gehirn: groß, schwer, Windungen breit, eng aufgeschlossen. Mäßige Zahl abwischbarer Blutpunkte. Keine Purpura makro-

skopisch sichtbar. Thymus 10 g schwer mit punktförmigen Blutungen ins Parenchym. Herz, Lungen, Leber, Nieren makroskopisch unverändert. Mediastinale, axilläre, cervicale, inguinale und tracheobronchiale Lymphknoten bis bohnen groß. Darmtrakt: lymphatischer Apparat sehr stark entwickelt. *Nebennieren*: Die Kapsel der beiden Nebennieren ist hochgradig ödematös geschwollen. Die Quellung greift auf die angrenzende paravertebrale Muskulatur über. Nebennieren zeigen beidseits eine noch sehr fettreiche Rinde. Das Markgewebe ist unregelmäßig mit Schichtblutungen durchsetzt, wobei die linke Nebenniere die bedeutend umfangreicheren Blutungen aufweist.

Mikroskopie: *Herz*: Im Gesamtschnitt ist eine einzige perivaskuläre Ringblutung mit Nekrose der angrenzenden Muskelfasern zu sehen. Muskelfasern nicht verfettet, keine entzündliche Infiltrate. *Niere*: intakt. *Leber*: Leberzellen mittelgroßtropfig verfettet. Hiluslymphknoten zeigen Blutung in den Marksinus. *Haut*: Im Gebiete der Hautflecken zeigen die papillären und subpapillären Venen und Kapillaren vielfach ganz frische Fibrinthromben, vermengt mit gelapptkernigen Leukocyten. Adventitiazellen deutlich geschwollen, selten kleine Kapillarblutungen sichtbar. *Knochenmark*: Im Knochenmarkausstrich sind gruppenweise intraleukocytär massenhaft gram-negative Diplokokken nachzuweisen. Milzabstrich: Streptococcus viridans. *Linke Nebenniere*: Diese besteht auf Schnitt aus drei Lappen, die in einem stumpfen Winkel zusammenstoßen. Zwei Lappen sind gut fetthaltig. Der dritte Lappen ist gleichmäßig blutig durchtränkt. Größtenteils sind die Rindenstränge durch Blut ersetzt, nur zum kleinen Teil durch Blut auseinandergedrängt. Keine entzündlichen Infiltrate. Im Nebennierenbett keine Blutungen.

Epikrise: Das 6jährige Schwesterchen des ersten Falles erkrankt 15 Stunden, nachdem die ersten Symptome bei der Schwester aufgetreten waren. Es wird 3½ Stunden nach Manifestation der Initialsymptome (Bauchweh, Erbrechen) ins Spital eingeliefert mit hohem Fieber, aber bei vollem Bewußtsein und ohne Schockzeichen. Zu Anfang besteht ein diskretes erythematös-papulöses Exanthem, leichte Nackensteifigkeit. Im Blut fehlen die Eosinophilen. Wenige Stunden später tritt Bewußtseinstörung auf. Das Kind hat tonisch-klonische Zuckungen. Blutdruck fällt erst einige Stunden später ab. Im gleichen Zeitpunkt zeigen sich fleckförmige Hautblutungen im Gesicht. Tod tritt 15 Stunden nach Krankheitsbeginn ein. Sektion: Blutungen in beide Nebennieren, besonders aber in die linke. Es besteht keine Thymushyperplasie. Dagegen findet sich eine Mikropolyadenie. Im Hirn keine Purpura. Hautblutungen im Gesicht und auf den Streckseiten der Gliedmaßen.

Unsere beiden Geschwisterfälle weisen verschiedene *Besonderheiten* auf, so in bezug auf die Hautblutungen. Die Differenz ist auffallend, da in unserem Falle zwei fast gleichaltrige Kinder befallen wurden, da die Infektion beide Kinder innerhalb 24 Stunden erfaßte, da sie höchst wahrscheinlich durch gleiche Erreger infiziert wurden und da sie unter gleichen äußeren Bedingungen lebten. Im ersten Falle fehlten die Hautblutungen im klinischen Bilde, während sie im zweiten Falle, wenn auch nicht massiv, so doch in die Augen springend waren. Im ersten Falle wurde die Krankheit nicht diagnostiziert, da das sehr wichtige Kriterium für die perakute Meningokokkensepsis fehlte. Als wenige Stunden später das zweite Kind unter den gleichen

Symptomen erkrankte, wurde zunächst an eine Vergiftung gedacht (gemeinsam im Walde Beeren gegessen, zusammen aus dem Dorfbrunnen veralgtes Wasser getrunken). Es führten dann aber die im weiteren Verlaufe aufschießenden Petechien zur Diagnosestellung.

In bezug auf die *Nebennieren* unterscheiden sich unsere beiden Geschwister dadurch, daß bei einem keine makroskopische Nebennierenblutungen nachzuweisen waren, beim andern aber von bloßem Auge sichtbare Blutungen in die Nebennieren bestanden. Bei klinisch fast gleichartigem Verlauf haben wir in den beiden Geschwisterfällen ein ziemlich *unterschiedliches Bild* der Nebennieren vor uns. Bemerkenswert erscheint mir, daß beim ersten Fall, wo die Nebennierenblutungen fehlten, der Schock und der Bewußtseinsverlust früher auftraten, als beim zweiten Fall mit Nebennierenblutungen.

Diese Feststellung beweist, daß entweder die Nebennierenläsion nicht allein für das Entstehen des Schocks verantwortlich ist oder daß die Nebennieren auch ohne grobe anatomische Läsion schwerste funktionelle Störungen zeigen können. Letztere Auffassung wird durch *von Rechenberg* vertreten und von *Rich* mit dem Nachweis der tubulären Degeneration belegt. Man muß sich vorstellen, daß die Nebennierenschädigung, die jeweils auf dem Autopsietisch beobachtet wird, nur eine Momentaufnahme des pathologischen Geschehens ist. Für das Fehlen der Blutungen im einen und das Vorhandensein derselben im andern Fall ist wohl mehr der Zeitfaktor als eine bestimmte Disposition oder der momentane Funktionszustand der Nebennieren verantwortlich. In unsern beiden Fällen ist auch erwähnenswert, daß in demjenigen ohne makroskopischen Nebennierenblutungen auch die Hautblutungen fehlten. Es entspricht dies der Auffassung von *Dietrich* und *Siegmund*, daß wohl die Nebennierenblutungen die gleiche Grundlage haben wie die Hautblutungen, nämlich eine infektiös-toxische Noxe. Diese Noxe scheint nicht von der Bakterienart, sondern von der individuellen Reaktionslage abhängig.

Die Ansicht *Glanzmanns*, daß eine hämorrhagische Diathese für das Auftreten von Purpura bei Meningokokkeninfektionen, sei es nun in die Haut oder in die Nebennieren oder in beide Organe zusammen, anzuschuldigen sei, wurde in unserem Falle nicht geprüft, da wir keine Anhaltspunkte für eine solche Diathese hatten. Es scheint aus unsern beiden Beobachtungen klar hervorzugehen, daß die Nebennierenblutungen sicher nicht eine *Conditio sine qua non* sind zur Ausbildung des klassischen Bildes der perakuten Meningokokkensepsis. Denn in dem Falle, in welchem die Nebennierenblutungen nur mikroskopisch klein waren, verlief die Krankheit ebenfalls foudroyant und sogar mit einem noch ausgeprägteren und früher einsetzenden Schock als im andern Fall mit makroskopischen adrenalen Blutungen.

Wenn das Fehlen der Eosinophilen als prognostisch eher günstiges Zeichen bewertet wird, so trifft dies in unserm Falle 2 nicht zu, da bei Klinikeintritt sich im Blutbild keine Eosinophilen fanden. Interessant ist dabei, daß bei Klinikeintritt auch noch kein Schock bestand.

Aus der *Literatur* konnte ich drei weitere Fälle von *perakuter Meningokokkensepsis in der gleichen Familie* finden. Ich lasse hier eine kurze Kasuistik der entsprechenden Fälle folgen:

a) Fälle von Murray

Familie in ärmlichen Verhältnissen, umfassend beide Eltern und sechs Kinder. Die beiden jüngsten Kinder, die zusammen mit den Eltern im gleichen Raum schliefen, erkrankten.

2½-jähriges Mädchen: Abends gesund, gegen Morgen Schnupfen, Fieber. Im Verlauf des Tages Aufschließen von Petechien. Abends braune Masse erbrochen. Am folgenden Nachmittag mehr Fieber, Bewußtlosigkeit. Einweisung ins Spital. Bei Eintritt Cheyne-Stokesche Atmung, fliegender Puls, Blässe, Petechien. Lumbalpunktion mit normalem Liquor, ohne Mikroorganismen. Tod 41 Stunden nach Krankheitsbeginn.

Sektion: Sehr ausgesprochene Purpura, ausgedehnte Blutungen in beide Nebennieren. Keine Meningitis.

8 Monate altes Knäblein: Erkrankte 2 Monate später als die Schwester. Beginn der Erkrankung mit Schläfrigkeit, Erbrechen, Durchfall. Am Abend Schnupfen beobachtet. Am folgenden Morgen Auftreten von Petechien. Bei Einweisung Kind komatös. Atmung oberflächlich. Körper, Extremitäten und Gesicht mit Petechien bedeckt. Klinisch keine Meningitis nachweisbar. Tod 29 Stunden nach Krankheitsbeginn.

Sektion: Gleiche Befunde, wie beim vorhergehenden Fall. In postmortalen Blutkultur wurde Meningococcus Typ 2 nachgewiesen.

b) Fälle von Holmes und Mitarb.

Sie beschreiben drei Fälle von perakuter Meningokokkensepsis in der gleichen, in ärmlichen Verhältnissen lebenden, aus beiden Eltern und sechs Kindern bestehenden Familie.

4-jähriger Knabe: Plötzlich Erbrechen, Kopfweh und erythematöser Hautausschlag. Am folgenden Morgen Ausschlag dunkelrot. Patient stuporös. Bei Einweisung meningitische Zeichen vorhanden. Puls 148, Atmung tief, schnarchend, Fieber. Liquor leicht trüb mit erhöhtem Druck und 600 Zellen. Chloride 620 mg%. Extra- und intracelluläre Meningokokken im Liquor. Nach Sulfathiazin Rückgang der Meningitis. Am folgenden Tag Absinken des Blutdruckes auf 85/70. Cyanose. Ein Tag später Blutdruck nicht mehr meßbar, Puls nicht mehr fühlbar. Einige Purpuraflecken nekrotisch. Tod am 4. Krankheitstage.

Sektion: Thymus 14 g. Vergrößerte mediastinale und mesenteriale Lymphknoten. Retroperitoneum ödematös. Beide Nebennieren mit herdförmigen Blutungen.

8-jähriges Mädchen: Krankheitsbeginn 1 Tag später als vorhergehender Fall. Beginn mit Kopfweh. 4 Stunden später Aufschließen von zahlreichen Petechien. Kind leicht desorientiert, keine Nackensteifigkeit. Verfällt kurz nach Einweisung ins Coma. Puls und Blutdruck nicht meßbar. Liquor ohne Meningitisbefunde. Tod 7 Stunden nach Krankheitsbeginn.

Sektion: Thymus 41 g schwer. Vergrößerte tracheobronchiale, cervicale und mesenteriale Lymphknoten. Ausgedehnte bilaterale Nebennierenblutungen.

15-jähriges Mädchen: Erkrankte plötzlich an Erbrechen und Durchfall, 2 Tage nach Krankheitsbeginn des 1. Falles. Bei Einweisung Puls 140, Blutdruck 90/70. Temperatur hoch. Leicht schläfrig. Aus Blutkultur Meningococcus Typ 2 nachgewiesen. Am Abend Auftreten einer ausgedehnten Purpura. blieb beim Bewußtsein bis zum Tode 20 Stunden nach den ersten Krankheitszeichen.

Sektion: Thymus 25 g. Keine Vergrößerung der Lymphknoten. Ausgedehnte Purpura. Beide Nebennieren in Blutsäcke verwandelt. Keine Meningitis.

c) Fälle von Hoffmann und Mitarb.

Sie berichten über zwei familiäre Fälle von perakuter Meningokokkensepsis, wovon ein Fall geheilt wurde. Hier handelte es sich wiederum um eine ärmliche Familie. Über die Kinderzahl wird nichts angegeben.

13jähriges Mädchen: Erkrankte eine Woche vor Spitaleinweisung an Erkältung und Durchfall. Am Ende dieser Woche Auftreten von Petechien, schwerer Blutdruckabfall. Im Blut Meningokokken nachgewiesen. Keine Meningitis. Kind erholte sich innert einer Woche auf Penicillin, Sulfadiazin, Nebennierenextrakte und Infusionen. Später mußten die nekrotisch sich abstoßenden Purpuraflecken durch Epidermis-transplantate gedeckt werden.

15jähriger Bruder von Fall 1: 3 Tage nach Spitaleinweisung der Schwester hatte Patient einen Schüttelfrost. Am folgenden Morgen hörte der Vater den Knaben Husten. Beim Nachsehen nach einer halben Stunde fand er den Knaben mit Petechien übersät tot im Bett. — *Sektion*: Blutung in beide Nebennieren.

Das Vorkommen von purulenter *Meningitis* und von *perakuter Meningokokkensepsis* zusammen in einer Familie zeigen zwei Mitteilungen von *Landis* und von *Sauerbrei*.

d) Fälle von Landis

12jähriger Knabe: Nach einem Waldlauf am Morgen starke Müdigkeit. Am Abend Arzt gerufen, der einen fieberhaften Katarrh feststellt. Im späten Abend zeitweise benommen und erbrochen. Am folgenden Morgen schwerster Kollaps mit kalten Extremitäten und Aufschieben von Petechien bei blasser Cyanose. Unter tonisch-klonischen Zuckungen Tod 24½ Stunden nach Krankheitsbeginn.

Sektion: Thymus kräftig entwickelt. Nebennieren beidseits fast vollständig durch Blutung zerstört. In Reticulumzellen der Pia und in der Milzpulpa semmelförmige Diplokokken. Hauptzellenadenom des Hypophysenvorderlappens.

41jährige Mutter des Knaben: 10 Tage vor Erkrankung des Kindes Katarrh der oberen Luftwege. 10 Tage später (bei Erkrankung des Kindes) Kopfschmerzen, Unwohlsein. Laryngitis und Fieber. Am folgenden Morgen Stupor. Apathie, später Nackensteifigkeit. Auftreten zahlreicher Petechien. Kein Blutdruckabfall. Bradykardie. Lumbalpunktion: Trüber Liquor mit 48 000 Zellen. Im Sternalpunktat semmelförmige Diplokokken. Nach 15 g Soludagénan in den ersten 48 Stunden nach Einweisung Aufhellen des Sensoriums. Verschwinden der Nackensteifigkeit und des Exanthems. Als Dauerschaden blieb eine rechtsseitige Schwerhörigkeit.

e) Fälle von Sauerbrei

4jähriges Mädchen: Mit Meningismus in die Klinik eingewiesen. Hautblutungen. Liquor enthält 16 640 Zellen. Sofortige Behandlung mit Chloromycetin per os und Cortineurin i.m. brachte die Meningitis zur Ausheilung.

4½ Monate altes Schwesterchen: Als die Eltern vom Spital nach Hause kamen, fanden sie dieses Kind moribund zu Hause. Auf der Haut fanden sich intravitale Totenflecke. Sofortige Klinikeinweisung. Lumbalpunktion: 81/3 Zellen. In Blut und Liquor wurden Meningokokken Typ 2 nachgewiesen. Tod 15 Minuten nach Einweisung. *Sektion*: Beidseitige Nebennierenblutungen.

Diskussion

Das Vorkommen von zwei und mehr Fällen von perakuter Meningokokkensepsis in der gleichen Familie ist äußerst selten. Es fragt sich, ob diese Häu-

fungen eine reine Zufälligkeit sind oder ob sie nach einer bestimmten Gesetzmäßigkeit erfolgen.

Zunächst möchte ich die Frage der *Virulenz der Bakterien* erörtern. Von *Bamatter* wurde schon der Gedanke erwogen, ob dem Waterhouse-Friderichsen-Syndrom eine Meningokokkeninfektion mit besonders virulenten Keimen zugrunde liege. Die bei *Bamatter* identifizierten Stämme erzeugten beim Meerschweinchen jeweils eine Peritonitis, die über eine Sepsis zum Tode führte. Dabei wurde beim Tier nie Meningitis oder Nebennierenblutung festgestellt. Es ist anzunehmen, daß die perakute Meningokokkensepsis eine dem Menschen vorbehaltene Erkrankungsform im Rahmen der Meningokokkeninfektionen ist. Die Ansicht von *Massias* und *Tran-Van-Bang*, daß die Meningokokkensepsis mit Fortschreiten einer Epidemie häufiger werde, wurde durch *Desbiolles* widerlegt. Zudem spricht gegen diese Auffassung auch unsere Feststellung, daß alle Geschwisterfälle, die wir in der Literatur nachweisen konnten, und auch unsere eigenen Fälle außerhalb einer Epidemie auftraten. Wenn eine besonders hohe Virulenz der infizierenden Bakterien für die familiäre Häufung verantwortlich wäre, so müßte man erwarten, daß in einer indizierten Familie noch zahlreichere Fälle in Relation zur Anzahl der Familienmitglieder vorkommen. Bei besonderer Virulenz wäre die familiäre Häufung von perakuter Meningokokkensepsis die Regel und nicht die Ausnahme. Gegen diese Annahme spricht auch das gleichzeitige Vorkommen von zwei verschiedenen Formen der Meningokokkenerkrankung, nämlich der perakuten Meningokokkensepsis und der Meningokokkenmeningitis in ein und derselben Familie, wie es von *Landis* und *Sauerbrei* beschrieben wurde.

Die *Immunitätsverhältnisse* in den bekannten Geschwisterfällen wurden nicht näher untersucht. Aus Analogie zu andern Infektionskrankheiten ist es aber wahrscheinlich, daß auch bei den Meningokokkeninfektionen eine schlechtere Immunitätslage zu einer schwereren Erkrankung führt. Die Geschwisterfälle wären dann dadurch zu erklären, daß sie zu denjenigen Familienmitgliedern zählen, die infolge ihrer Jugend weniger Gelegenheit gehabt haben, mit Meningokokken in Berührung zu kommen. Auffallend ist in unsern Fällen und denjenigen von *Holmes*, *Murray* und *Hoffmann*, daß nie die Eltern befallen wurden, sondern immer jüngere Kinder. Bei *Holmes* wird vermutet, daß eine Meningokokkenträgerin (Typ 2) die drei Kinder angesteckt habe, wobei die Trägerin selbst nicht erkrankte. Auch *Murray* ist der Ansicht, daß seine beiden Fälle von den Eltern angesteckt wurden, mit denen die Kinder im gleichen Raum schliefen. Auch bei diesen Eltern waren keine Krankheitszeichen vorhanden. Für die Rolle der Immunität in der Entstehung der perakuten Meningokokkensepsis würde auch die Tatsache sprechen, daß mit zunehmendem Alter die Zahl der Sepsisfälle abnimmt.

Nicht nur die immunologischen, sondern auch die *sozialen Verhältnisse* sind für die familiäre Häufung von perakuter Meningokokkensepsis verant-

wortlich zu machen. Unsere beiden Fälle stammten aus einer ärmlichen, aber geordneten Familie, die aus sieben Kindern, der Mutter und einem wegen Silikose schwer invaliden Vater bestand. Bei *Holmes* und *Murray* waren es je acht Familienmitglieder in schlechten wohnlichen Verhältnissen. *Hoffmann* erwähnt nur, daß seine Familie arm war; die Kinderzahl wird nicht genannt. Es fällt somit auf, daß die perakute Meningokokkensepsis in ärmlichen und kinderreichen Familien gehäuft auftreten kann. Durch die Größe der Familie wird der Kontakt zwischen den einzelnen Mitgliedern enger, die Zahl der Exponierten größer und damit die Möglichkeit der Krankheitsübertragung erhöht. Die sozial schlechteren Verhältnisse schaffen für das Angehen der Infektion ein günstigeres Terrain, und die Abwehr wird beeinträchtigt.

Einer weiteren Betrachtung bedarf das *Alter* der betroffenen Geschwisterfälle. In unsern beiden Fällen betrug das Alter 5 respektive 6 Jahre, in den Fällen von *Holmes* 4, respektive 8, respektive 15 Jahre, bei *Murray* 8 Monate und 2½ Jahre, bei *Hoffmann* 13 und 15 Jahre. Interessanterweise wurde der jüngere Fall *Hoffmanns* geheilt. In diesen familiären Fällen waren immer die jüngeren und jüngsten Familienmitglieder Opfer der schweren Erkrankung geworden. Nebst den wahrscheinlich schlechteren immunbiologischen Verhältnissen bei den jüngeren Kindern fällt auch noch ins Gewicht, daß die Nebennieren bis zur Pubertät im Umbau begriffen und deshalb lädierbarer sind als bei Erwachsenen. Dies zeigen auch die erwähnten Fälle von *Landis* und *Sauerbrei*.

Die Frage der *familiären Disposition* wurde von *Hoffmann* angeschnitten. Es kann aber in keinem der erwähnten Fälle angegeben werden, worin diese Disposition besteht. Einerseits wäre nicht zu verstehen, weshalb sich diese Disposition bei diesen kinderreichen Familien nicht in zahlreicheren Fällen kundtun würde, und anderseits könnte man nicht erklären, weshalb die perakute Meningokokkensepsis meistens nur einzeln auftritt.

Von andern disponierenden Faktoren, die die familiäre Häufung beeinflussen könnten, sei noch der *Status thymolymphaticus* besprochen. Bei unsern beiden Fällen bestand einmal ein solcher, bei dem andern Kind fehlte er. Bei *Holmes* war dieser Status zweimal zu erheben und einmal nicht vorhanden. *Murrays* Fälle wiesen keine thymolymphatische Hyperplasie auf. Ebenfalls wurde er im tödlichen Falle von *Hoffmann* nicht erwähnt. Diese Unterschiedlichkeit der Befunde scheint mir ein Beweis dafür zu sein, daß dieser Status mit dem Krankheitsgeschehen und damit mit der familiären Häufung wenig zu tun hat. Es wurden auch bei keinem der Kinder Anomalien oder andere krankhafte Veränderungen gefunden, die, wie *Bamatter* annimmt, den schweren Krankheitsverlauf bestimmt hätten.

Die familiäre Häufung von perakuter Meningokokkensepsis scheint demnach mehr eine Folge der Häufung von den septischen Einbruch begünstigenden äußern und individuellen Faktoren zu sein als der Ausdruck einer familiären Disposition.

Zusammenfassung

1. Es wird über zwei eigene Geschwisterfälle von perakuter Meningokokkensepsis berichtet, die beide weniger als 20 Stunden überlebten. Die Kinder wurden innerhalb 12 Stunden von der Krankheit befallen. Trotz gleichem klinischem Verlauf wies das eine Kind nur wenig mikroskopische Nebennierenblutungen, das andere deutliche makroskopische Nebennierenblutungen mit periadrenalem Ödem auf. Im Falle ohne Nebennierenblutungen ließen sich klinisch auch keine Hautblutungen nachweisen. Im andern Falle war eine deutliche Purpura vorhanden. Im Falle mit Blutungen fehlten bei Klinikeintritt die Eosinophilen.

2. Aus der Literatur werden noch drei weitere familiäre Häufungen perakuter Meningokokkensepsis bei zwei bzw. drei Geschwistern zitiert.

Für die familiäre Häufung ist wahrscheinlich nicht eine besonders virulente Bakterienart, sondern eine spezielle Immunitätslage, das jugendliche Alter und sozial schlechtere Verhältnisse verantwortlich.

3. Zwei weitere Fälle von familiärer Häufung von Meningokokkeninfektionen (Landis, Sauerbrei) zeigen, daß jeweils das jüngere Individuum an perakuter Meningokokkensepsis, das ältere an einer leichteren Form, nämlich an einer Meningitis erkrankte.

4. Nach einem kurzen geschichtlichen Überblick wird die klinische und pathologisch-anatomische Symptomatologie der perakuten Meningokokkensepsis erörtert. Klinisch stehen der perakute Beginn der fieberhaften Erkrankung, der Schock und die Hautblutungen im Vordergrund. Die Zeichen der Nebenniereninsuffizienz sind diskret. Pathologisch-anatomisch finden wir das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom mit Haut- und Nebennierenblutungen. Durch das Fehlen der Meningitis grenzt sich die perakute Meningokokkensepsis von der Meningitis siderans ab.

5. Die Ätiologie des Krankheitsbildes ist eine Infektion durch Meningokokken. In seltenen Fällen kann es auch durch andere Bakterien imitiert werden. Die negativen bakteriologischen Befunde werden durch die schwere Züchtbarkeit der Meningokokken erklärt.

6. Die Pathogenese der perakuten Meningokokkensepsis ist folgendermaßen aufzufassen: Durch die schwere Meningokokkeninfektion kommt es durch eine überdimensionierte ACTH-Ausschüttung zu einer raschen Erschöpfung der Nebennieren mit nachfolgendem Zellzerfall und Blutung in dieselben. Die große Häufigkeit der adrenaalen Blutungen im Kindesalter wird durch besondere entwicklungsgeschichtliche Verhältnisse erklärt. Die Nebennierenblutungen sind nicht Ursache des schweren Krankheitsbildes, sondern Folge der perakuten Sepsis. Die Hautblutungen sind als bakterielle Metastasen aufzufassen, wobei eine Störung des Gerinnungsmechanismus und ein unbestimmter vasculärer Faktor mitwirken.

Résumé

1. Exposé de deux cas de septicémie méningococcique suraiguë survenus chez deux jeunes sœurs qui ne survécurent pas plus de 20 heures. Malgré l'identité de l'évolution clinique, un cas ne présentait que des hémorragies surrénaliennes peu importantes, tandis que l'autre montrait macroscopiquement déjà de grosses hémorragies et un œdème périssurrénalien. Le premier cas ne présentait pas non plus d'hémorragies cutanées, tandis que le second était couvert de lésions purpuriques. Ce dernier cas était dépourvu d'éosinophiles lors de l'entrée en clinique.

2. L'auteur a retrouvé dans la littérature trois autres exemples d'apparition de septicémie méningococcique suraiguë, frappant soit deux, soit trois personnes. Il pense que l'apparition familiale ne s'explique pas par une virulence spéciale, mais par un état d'immunité particulier, par le jeune âge et les mauvaises conditions sociales.

3. Dans deux autres exemples de méningococcie familiale (*Landis, Sauerbrei*), le plus jeune eut une évolution suraiguë, l'aîné une forme légère, purement méningée.

4. L'auteur décrit ensuite le *tableau anatomo-clinique* de la septicémie méningococcique suraiguë. Cliniquement l'affection se caractérise avant tout par le début fébrile suraigu, l'état de choc et les hémorragies cutanées. Les signes d'insuffisance surrénale demeurent discrets. Anatomiquement on observe le tableau du syndrome de Waterhouse-Friderichsen avec hémorragies cutanées et surrénaliennes. Cette forme se sépare de la méningite fulgurante par l'absence de participation méningée.

5. L'*étiologie* est une infection à méningocoques. Il est rare que d'autres bactéries se réalisent au même tableau. Les résultats bactériologiques négatifs s'expliquent par des difficultés de culture du méningocoque.

6. La *pathogénie* de la septicémie méningococcique suraiguë est dominée par une décharge démesurée d'ACTH, entraînant l'épuisement rapide, puis la nécrose et les hémorragies des surrénales. La grande fréquence des hémorragies surrénaliennes chez l'enfant s'explique par des conditions de développement spéciales, les hémorragies ne sont pas la cause, mais la conséquence de la septicémie suraiguë. Les hémorragies cutanées sont en relation avec des métastases bactériennes combinées à une anomalie de la coagulation sanguine et à un facteur vasculaire mal défini.

Summary

1. The present article deals with two cases of peracute meningococcal sepsis, occurring in two sisters, both of whom survived for less than twenty hours. Despite a similar clinical course, only small and microscopically ascertainable adrenal haemorrhages were found in one of these children;

in the other one, there were definite macroscopically discernible adrenal haemorrhages with peri-adrenal oedema. In the case where no adrenal haemorrhages occurred no skin haemorrhages were clinically apparent. In the other case, distinct purpura appeared. In the patient who suffered from haemorrhages it was found, on her admission to hospital, that no eosinophiles were present.

2. In medical literature there are three other cases in which the members of one and the same family were affected: there is evidence of peracute meningococcal sepsis in two, and in one case in three brothers and sisters.

This appearance of meningococcal infection is probably due, not so much to a particularly virulent type of bacillus, but rather to a particular situation with regard to immunity, the youthful age of the patients, as well as to unfavourable social conditions.

3. Two more cases of the appearance in families of meningococcal infection (*Landis, Sauerbrei*) show that at times the more youthful member of the family may contract meningococcal sepsis, whereas the elder contracts a milder form, i.e. meningitis.

4. After a brief historical survey the *clinical and the pathological and anatomical symptomatology* of peracute meningococcal sepsis is discussed. Clinically, the peracute onset of the feverish symptoms, shock and skin haemorrhages are the most prominent features. The signs of adrenal deficiency are less evident. Pathologically and anatomically speaking, we find the Waterhouse-Friderichsen syndrome with skin and adrenal haemorrhages. The differential diagnosis between peracute meningococcal sepsis and meningitis *siderans* can be easily established, as there is no sign of meningitis in the former.

5. The *aetiology* of the clinical picture is a meningococcal infection. In rare cases it can also be reproduced by different bacterial agents. The negative bacteriological findings may be accounted for in terms of the difficulty experienced in making a culture of meningococci.

6. The *pathogenesis* of peracute meningococcal sepsis may be considered as follows: As a result of the severe meningococcal infection there occurs an unduly high secretion of ACTH, which leads to the rapid exhaustion of the adrenals, which in its turn leads to cell destruction and haemorrhage in them. The considerable frequency of adrenal haemorrhages in childhood can be explained on the basis of specific conditions in regard to development. Adrenal haemorrhages are not the cause of the grave clinical picture; they are the result of peracute sepsis. The skin haemorrhages may be regarded as bacterial metastases, furthered by a disturbance of the clotting mechanism and by the presence of an as yet undefined vascular factor.

Aegerter, E.: J. Amer. med. Ass. **106**, 1715 (1936). — *Andrewes, F. W.*: Lancet **1906/I**, 1172 — *Arneil, G. C.*: Arch. Dis. Childh. **21**, 171 (1946). — *Bamatter, F.*: Jb. Kinderheilk. **142**, 129 (1934). — *Banks, H. S.*: Lancet **1943/I**, 771; **1948/II**, 635. — *Batten, F. E.*: Trans. path. Soc. Lond. **49**, 257 (1898). — *Baumann, Th.*: Schweiz. med. Wschr. **63**, 147 (1933). — *Benda, C.*: Berl. klin. Wschr. **53**, 449 (1916). — *Bernhard, W. G.*, und *Jordon, A. C.*: J. Lab. clin. Med. **29**, 357 (1944). — *Bickel, G.*: Rev. méd. Suisse rom. **72**, 1058 (1940). — *Biedl*: Innere Sekretion. 1913 (zit. nach *Bamatter*). — *Blaker, P. S.*, und *Bailey, B. E. G.*: Brit. med. J. **1901/I**, 75. — *Bush, F. W.*: Ann. intern. Med. **20**, 619 (1944). — *Carey, T. N.*: Ann. intern. Med. **13**, 1740 (1940). — *Desbiolles, L.*: Helv. med. Acta **13**, 172 (1946). — *Dietrich, A.*, und *Siegmund, H.*: Henke-Lubarsch **8**, 1072 (1926). — *Ebert, R.*, und *Stead, E. A.*: J. clin. Invest. **20**, 671 (1941). — *Faloon, W. M.*, und Mitarb.: New Engl. J. Med. **242**, 441 (1950). — *Fanconi, G.*: Diskussionsbeitr. Helv. med. Acta **13**, 386 (1953). — *Faurès-Villars*: zit. nach *Massias, Ch.* — *Ferguson, J. H.*, und *Chapman, O. D.*: Amer. J. Path. **24**, 763 (1948). — *Friderichsen*: Jb. Kinderheilk. **87**, 109 (1918). — *Fortega Bover*: Excerpta med. (Amst.) Sect. VI. **1951**, 1609. — *Garrod, A. E.*, *Drysdale, J. H.*: Trans. path. Soc. Lond. **49**, 257 (1898). — *Glanzmann, E.*: Jb. Kinderheilk. **139**, 49 (1933). — *Goldzieher, M. A.*: Klin. Wschr. **270** (1933). — *Gordon*: zit. nach *Landis*. — *Grace, W. H.*, und Mitarb.: Lancet **1940/II**, 102. — *Grubschmidt*: Ann. intern. Med. **26**, 294 (1947). — *Gsell, O.*: Handb. inn. Med. Bd. 1, 1369. Berlin 1952. — *Hedinger*: zit. nach *Bamatter*. — *Herrick, W. W.*: Arch. intern. Med. **23**, 409 (1919). — *Hodes, H. L.*, und Mitarb.: Pediatrics **10**, 139 (1952). — *Hoffmann, J. J.*, und *Mamelok, A. E.*: Arch. Pediat. **63**, 391 (1946). — *Holmes, J.*, und *Cowan, J.*: Lancet **1945/I**, 13. — *Hoyne, A. L.*, und *Brown, R. H.*: Ann. intern. Med. **28**, 248 (1948). — *Hugentobler, F.*, und *Hoigné, R.*: Schweiz. med. Wschr. **84**, 416 (1954). — *Jonsson*: Ann. paediat. (Basel) **167**, 77 (1946). — *Keele, K. D.*, und *Keele, D. V.*: Brit. med. J. **1942/II**, 687. — *Kellner, B.*: Zbl. allg. Path. path. Anat. **57**, 401 (1933). — *Kinsman, J. M.*, und Mitarb.: Arch. intern. Med. **78**, 139 (1946). — *Klemola, E.*: Nord. Med. **31**, 1750 (1946). — *Landis, J.*: Schweiz. med. Wschr. **72**, 179 (1942). — *Levinson, S. A.*: Amer. J. Surg. **29**, 94 (1935). — *Lindsay, J. W.*, und Mitarb.: Amer. J. med. Sci. **201**, 263 (1941). — *Little, G.*: Brit. J. Derm. **13**, 445 (1901). — *McLagan, P. W.*, und *Cooke, W. E.*: Lancet **1916/II**, 1054. — *MacLean*, und *Caffey*: Amer. J. Dis. Childh. **42**, 1053 (1931). — *Magnus, G.*: Berl. klin. Wschr. **48**, 1119 (1911). — *Magnusson, J. H.*: Acta paediat (Uppsala) **15**, 396 (1933/34). — *Marangoni, B. A.*, und *d'Agati, V. C.*: Amer. J. med. Sci. **207**, 385 (1944). — *Marchand*: zit. nach *Jonsson*. — *Mair, W.*: J. Path. Bact. **31**, 215 (1928). — *Martland, H. S.*: Arch. Path. (Chicago) **37**, 147 (1944). — *Massias, Ch.*, und *Tran-Van-Bang*: Ann. Méd. **49**, 555 (1948). — *Meyer, Smithburn, Strong* und *Solomon*: zit. nach *Herrick*. — *Middleton*, und *Duane*: Amer. J. med. Sci. **177**, 648 (1929). — *Murray, J. O.*: Publ. Hlth (Lond.) **50**, 189 (1937). — *Nelson, J.*, und *Goldstein, N.*: J. Amer. med. Ass. **146**, 1193 (1951). — *Netter, A.*, und *Salanier, N.*: C. R. Soc. Biol. (Paris) **79**, 670 (1916). — *Newman, L. R.*: J. Amer. med. Ass. **146**, 1229 (1951). — *Noetzel, H.*: Beitr. path. Anat. **110**, 536 (1949). — *Pasqualini* und *Bonetti*: Rev. Sanid. milit. (Santiago) **447** (1946). — *Pulver, W.*: Schweiz. med. Wschr. **84**, 89 (1954). — *Rabinowitz, M. A.*: Amer. J. med. Sci. **166**, 913 (1923). — *Von Rechenberg, H. K.*: Helv. med. Acta **20**, 381 (1953); Dtsch. med. Wschr. **79**, 1208 (1954); Schweiz. med. Wschr. **85**, 502 (1955). — *Rich, A. R.*: Bull. Johns Hopk. Hosp. **74**, 1 (1944). — *Roter, W.*: Virchows Arch. path. Anat. **316**, 590 (1949). — *Sacks, M. S.*: Ann. intern. Med. **10**, 1105 (1937). — *Sadownikow, W.*: Virchows Arch. path. Anat. **317**, 315 (1949). — *Sauerbrei, H. M.*: Dtsch. med. Wschr. **79**, 785 (1954). — *Scheidegger, S.*: Zbl. allg. Path. path. Anat. **57**, 163 (1933). — *Selye, H.*: The Story of the Adaptation Syndrome. Montreal 1952. — *Sharkey, J.*: Lancet **1941/II**, 560. — *Simpson, K. C.*: Lancet **1937/I**, 851. — *Stewart, G. N.*, und *Rogoff, J. M.*: Amer. J. Physiol. **78**, 711

F. Kern: Über perakute Meningokokkensepsis bei Geschwistern

(1926). – *Thorn, G. W.*: Ann. intern. Med. **16**, 1053 (1942). – *Thornstad, M. J.*: Amer. J. Surg. **55**, 44 (1942). – *Tonutti, E.*: Klin. Wschr. **27**, 569 (1949). – *Turner, P.*, und *Dent, R. N.*: Brit. med. J. **1949**, 524. – *Ucko, H.*: Brit. med. J. **1954**/I, 398. – *Vieusseux, G.*, zit. nach *Schifferli*: Hufelands J. **14**, III 181 (1805). – *Voelker, A. F.*: Path. Rep. Middlesex Hosp. **1894**, 279. – *Waterhouse, R.*: Lancet **1911**/I, 577. – *Wiesel*: Virchows Arch. path. Anat. **176**, 103 (zit. nach *Bamatter*). – *Williams, H.*: Med. J. Austr. **2**, 535 (1942). – *Woodward*: zit. nach *Massias*.

